DIE MEDIZINISCHE WELT

WIEDERBEGRÜNDET VON
FRANZ VOLHARD

STUTTGART, DEN 1. SEPTEMBER 1951 / NR. 35/36

FORSCHUNG UND PRAXIS

Indikation der verschiedenen Herzglykoside bei ambulanter Behandlung von Herzkranken *)

Prof. Dr. H. SARRE, Direktor d. Mediz. Poliklinik der Universität Freiburg i. B.

Seit Albert Fränkel 1905 die intravenöse Strophanthin-Behandlung einführte, hat das Strophanthin seinen Siegeszug in der Herztherapie angetreten. Und in Deutschland ist es heute schon so, daß man sagen muß: diese Therapie ist allzusehr ausgeweitet worden und man spritzt zu oft Strophanthin intravenös, wenn man auch mit einer peroralen Therapie einfacher und besser und mit weit weniger Belästigung für Patient und Arzt auskäme. Andererseits injiziert man zu wenig. Denn zu uns kommen häufig Patienten, die monatelang etwa mit zweimal wöchentlich 1 Injektion Strophanthin behandelt worden sind, und bei dieser ungenügenden Dosierung immer tiefer in die Dekompensation hereinkamen. Das Strophanthin ist kein Wundermittel; und „Dosis und Wirkung" steht bei jedem Medikament in einem gesetzmäßigen Zusammenhang, der nicht vernachlässigt werden darf. Andererseits wird auch peroral oft viel zu wenig Digitalis gegeben, offenbar aus einer Scheu vor der Überdosierung. Eine Scheu, die wenig begründet ist, denn es ist viel gefährlicher, einen Kranken dekompensieren zu lassen, als einmal eine beginnende Überdosierung mit Bigeminie und Übelkeit zu verursachen. Dies hängt wieder damit zusammen, daß oft nicht bekannt ist, wieviel von dem Präparat peroral resorbiert wird und sich nach Entgiftung in der Leber überhaupt noch auf den Herzmuskel auswirken kann; schließlich ist oft die differente Wirkungsweise der verschiedenen Digitaliskörper nicht genügend bekannt oder wird nicht genügend betont, wie sich auch auf der letzten Therapiewoche zeigte.

Es seien darum auf untenstehender Tabelle die wichtigsten Daten der Digitaliskörper zusammengestellt. Die Daten sind nicht etwa im Tierversuch gewonnen, der viele Fehlerquellen hat, sondern am Menschen, und zwar am herzkranken Menschen in großen Serienuntersuchungen, die z. T. von Gold gewonnen wurden, z. T. ergänzt und abgeändert nach Arbeiten von Edens, Kroetz, v. Boros, Hildebrand, Meilinger u. Sarre. Die Präparate sind zunächst geordnet nach dem Grad ihrer Resorption im Dünndarm, da wir bei der ambulanten Behandlung möglichst auf die perorale Medikation herauskommen wollen. Man sieht an der Spitze das Strophanthin, das schlecht (nur zu etwa 3—10%) und am anderen Ende das in den letzten Jahren so stark propagierte Digitoxin, das zu 100% resorbiert wird. Auf Grund dieser Tatsachen ist die perorale Strophanthinmedikation seit Jahrzehnten verlassen als zu unsicher und unökonomisch (z. B. als Tinct. strophanthi). (Auf die schwierige Frage des Strophoral

*) Auf Wunsch der Schriftleitung nach einem am 21. 4. 1951 in Karlsruhe gehaltenen Fortbildungsvortrag.

Eigenschaften der verschiedenen Herzglykoside (geordnet nach der Wirkungsdauer)

Gykoside	Wirkung i. v. Beginn Stunde	Wirkung i. v. Voll Std.	Wirkung i. v. Dauer Tage	Resorption peroral gegeben %	i. v. mg.	1/3 d. „Sättigungsdosis" d. h. 3 Tage lang täglich zu geben mg	per os = Tropfen	Firmenpräparate
K-Strophanthin	ca. 5 Min.	1	1—2	3—10	0,2—0,5	—	—	K-Strophosid, Kombetin, Myocombin
C-Lanatosid	5 Min.	1—2	5—6	40	0,5—0,7	1,25—1,75	= 3 × 14—18	Cedilanid
Scilla	5 Min.	—	—	5—10	0,5	4—7	= 3 × 30	Scillaren, Scilloral
D-Lanata	15 Min.	4	8—10	30	0,5	1,5	= 3 × 30	Pandigal, Digilanid
D-Purpurea	15 Min.	5	10—14	20—30	—	0,7—1	= 3 × 20—25 Tr. od. 3 × 0,1 g Pulv.	Tinct. digit. Pulv. fol. dig.
Gitalin	?	5	10	20?	0,4—0,5	2,0—2,4	= 3 × 1 Tabl.	Verodigen
Digitoxin	10 Min.	6	10—15	100	0,4	0,4	= 4 × 1 Tabl.	Digitoxin

gehe ich später noch ein). Andererseits ist das Digitoxin bei manchen Ärzten, vor allem im Ausland, so sehr beliebt, weil man genau weiß, daß dieses Präparat auch mit Sicherheit quantitativ zur Resorption gelangt und wirkt, was bei allen anderen Drogen peroral nicht der Fall ist. Die rektale Therapie ist der peroralen nicht überlegen und ist darum heute als überflüssig, unsicher und teuer verlassen.

Die **spezifischen Eigenschaften** sind Wirkungsbeginn, Wirkungsdauer (und damit Kumulation), Resorption (und damit die Dosisfrage) und auf der anderen Seite die Wirkung auf Pulsfrequenz, Ödem und Diurese und schließlich die Koronarwirkung.

1) **Die Frage des Wirkungsbeginnes:** Bei der akuten oder der schweren Herzinsuffizienz, z. B. einem Asthma cardiale oder einer schweren schnellen Flimmerarrhythmie muß man sofort helfen. Und Sie wissen ja, daß Edens dem Strophanthin die schnelle Wirkung, die sog. „Stoßwirkung" nachgerühmt hat. Es hat sich aber gezeigt, daß bei intravenöser Gabe fast alle Digitaliskörper diese schnelle Wirkung haben. Sie sehen auf der Abb. 1, daß, wie wir zeigen konnten, auch z. B. Digilanid bereits 5 Min. nach der Injektion eine deutliche Herzwirkung entfaltet.

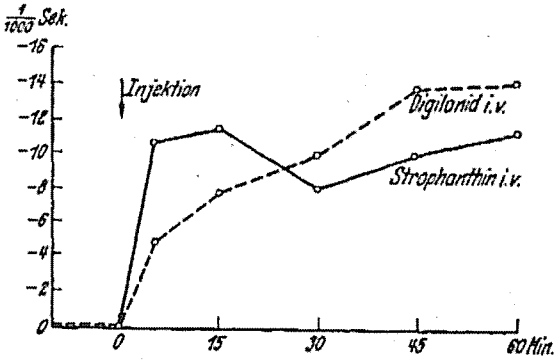


Abb. 1: Verkürzung der Anspannungszeit nach Strophanthin i.v. und Digilanid i.v. (Mittelwerte).*)

Die **Methode** des Nachweises der Glykosidwirkung war folgende: Die Steigerung der Herzkraft beruht in einer Verringerung des systolischen Rückstandes, einem Absinken des Druckes im linken Vorhof, einer Verkürzung und Erhöhung der Druckkurve. Die ersten beiden Erscheinungen können wir am Menschen nicht genau messen, die Erscheinungen an der Herzaktion sind der Beobachtung neuerdings zugänglich durch die Bestimmung der Anspannungs- und Austreibungszeit (nach Schultz und Blumberger).

So haben wir zusammen mit Mellinger zunächst mit dieser Methode einen Vergleich der Wirkung von Strophantin und Digilanid auf die Dynamik des insuffizienten Herzens durchgeführt. Es wurde gerade Digilanid gewählt, weil es durch seine rasche Wirkung (Gremels) am strophanthinähnlichsten sein soll. Es handelte sich um 40 dekompensierte Herzkranke, meist Hochdruck oder Myodegeneratio cordis, bei denen die Wirkung einer intravenösen Injektion von 0,2 Strophanthin bzw. 0,6 mg Digilanid verglichen wurde. Es wurde erstmalig der zeitliche Ablauf der Wirkung der beiden Glykoside am Menschen festgestellt.

Wie Abb. 1 und 2 zeigen, wirkt Strophanthin schon wenige Minuten nach der Injektion auf die mechanische Herzaktion, erreicht rasch, schon nach 5 Min. das Maximum, hält 5—7 Stunden in etwa gleicher Stärke an und klingt dann rasch ab. Die Wirkung des Digilanid — intravenös! — beginnt ebenfalls nach wenigen Minuten, erreicht aber erst nach 60 Minuten kontinuierlich ansteigend ihren Höhepunkt. Sie hält dann 13—17 Stunden an und klingt danach in kurzer Zeit ab. Der Grad der Besserung der Anspannungs- und Austreibungszeit war bei dieser Dosierung im Mittel bei beiden Glykosiden fast gleich. Auch klinisch war bei dieser Versuchsanordnung der therapeutische Effekt ungefähr der gleiche. Abgesehen von der schnelleren Wirkung des Strophanthin konnte also bei dieser Untersuchung kein so wesentlicher Unterschied festgestellt werden, daß er die überlegene Wirkung des Strophanthin experimentell erhärtet hätte.

Wir fanden nun weiter in Untersuchungen mit Strauch, daß diese gleich gute Wirkung nur bei intravenöser Verabfolgung erreicht werden kann, während bei peroraler Gabe die Wirkung — trotz schneller und ausgezeichneter Resorption — viel geringer und kürzer ist.

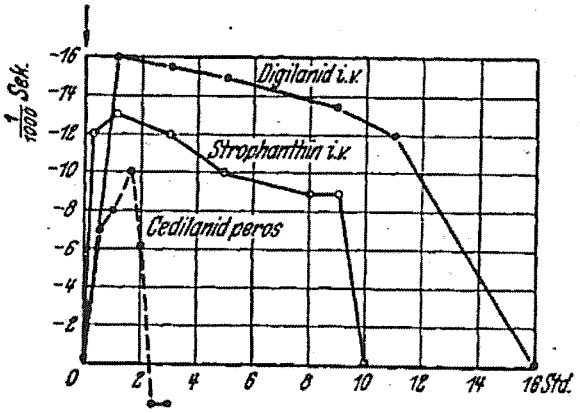


Abb. 2: Verkürzung der Anspannungszeit nach Strophanthin i.v. (0,2 mg), Digilanid i.v. (0,6 mg) und Cedilanid per os (0,8 mg) (Mittelwerte).

Bei den an über 50 Patienten durchgeführten Versuchen, die den Abb. 1 und 2 zugrunde liegen, wurden natürlich klinisch gleichwirksame Dosen verwandt. Das Verhältnis Strophanthin zu Digilanid i.v. = etwa 0,2 zu 0,6 mg wurde von Edens angegeben, das Verhältnis Strophanthin i.v. zu Cedilanid per os = etwa 0,25 zu 0,8 mg von Kroetz.

Nach diesen Untersuchungen schien tatsächlich ein wesentlicher Unterschied zwischen Strophanthin und Digitalis — abgesehen von der etwas größeren Wirkungsgeschwindigkeit des Strophanthins — nicht in den verschiedenen Glykosiden zu liegen, sondern hauptsächlich durch die **Form der Verabreichung** bedingt zu sein.

Die **Frage lautet also nicht:** gebe ich bei der akuten oder schweren Herzinsuffizienz **Strophanthin oder Digitalis,** sondern die **Forderung** ist: **intravenös oder intramuskulär Glykosid** zu geben, wobei sowohl Strophanthin wie Digitaliskörper gegeben werden können. Es ist wichtig zu wissen, daß Cedilanid oder Digilanid, die gut intramuskulär zu injizieren sind, genau so rasch wirken wie Strophanthin, so daß man bei schlechten Venen die intravenöse Strophanthininjektion vermeiden kann.

2) **Wirkungsdauer, Kumulation, Überempfindlichkeit.** Die Wirkungsdauer nimmt, wie aus der Tabelle zu ersehen ist, in gleichmäßiger Weise vom Strophanthin bis zum Digitoxin zu. Ganz kurz wirkt Strophanthin (siehe auch Abb. 2): in der Mitte stehen z. B. die Dig. Lanata-Präparate, noch länger wirken die Purpurea-Präparate, und am längsten das Digitoxin. Alles erprobt am herzkranken Menschen. Eng damit zusammen hängt das Problem der Kumulation und der Überempfindlichkeit des Herzmuskels gegen Glykoside.

Man kann mit Volhard sagen: „Je kränker das Herz, desto weniger Digitalis soll

*) Abb. 1—4 aus der Klin. Wschr. 1943, Heft 7.

man geben". Das heißt, die Digitalis-Empfindlichkeit nimmt mit der Schwere des Myokardschadens zu. Eine gute Einteilung der Insuffizienzen ist (nach Kern) mit dem Ausdruck myogene und ergogene Insuffizienz gegeben. Bei den myogenen Insuffizienzen ist der Herzmuskel primär erkrankt, wie z. B. bei der Myokarditis oder der Koronarsklerose oder dem Altersherzen. (Dies geht über die „energetische Insuffizienz" Hegglins hinaus). Bei den ergogenen Insuffizienzen handelt es sich um Störungen der Herzdynamik, wie um Klappenfehler oder Hypertonien, bei denen durch die Mehrbelastung des Herzmuskels erst sekundär eine Insuffizienz zustande kommt. Die myogenen Insuffizienzen sind digitalisempfindlich, die ergogenen vertragen hohe Dosen Digitalis und sprechen gut darauf an. Im einzelnen möchte ich zu den myogenen Insuffizienzen zählen (in der Reihenfolge ihrer Empfindlichkeit): vor allem den Herzinfarkt, die Koronarsklerose (u. die sog. Myodegeneratio ordis des Altersherzen), die akute infektiös-toxische Myokarditis, die chronische Myokarditis. Zu den ergogenen Insuffizienzen: die Klappenfehler, das Hypertoniker- das Emphysemherz. Aber selbstverständlich gibt es Übergänge und im Laufe der Zeit geht jede ergogene Insuffizienz in eine myogene über durch Überbelastung des Myokards mit degenerativen Vorgängen.

Wir müssen darum beides kennen: wie stark die Kumulation und wie stark die individuelle Überempfindlichkeit ist, um richtig zu dosieren und um rechtzeitig mit der Medikation herunterzugehen. Wir unterscheiden darum streng die **Wiederherstellungsdosis** von der **Erhaltungsdosis.** Einige Tage lang geben wir eine größere Dosis zur Wiederherstellung normaler Pulsfrequenz und anderer Kompensationsmöglichkeiten des Herzens. Die in den letzten Spalten der Tabelle mitgeteilten Dosen geben etwa die Wiederherstellungsdosis an. Es ist dabei ein Drittel der „Sättigungsdosis" zugrunde gelegt, d. h. eine Dosis, die ausreicht, um eine tachykarde Flimmerarrhythmie bei feuchter Insuffizienz in drei Tagen zu normalem Puls zu bringen. Das sind zum Teil recht hohe Dosen, die aber nur als ungefährer Anhalt dienen sollen. Bei digitalisempfindlichen Herzen, also bei der myogenen Insuffizienz wird man kleinere Dosen geben müssen.

Danach wird als Erhaltungsdosis eine um 1/5 bis 1/20 kleinere Dosis über Tage und Wochen gegeben, je nach Empfindlichkeit und Kumulation. Da Strophanthin keine lange Wirkungsdauer hat (siehe Abb. 2!), müssen wir täglich spritzen, sonst wird der Digitaliseffekt am Herzen immer wieder absinken. Andererseits ist Strophanthin wegen der geringen Kumulation die Domäne der schweren Insuffizienz, bei der wir Überempfindlichkeit gegen Kumulation fürchten müssen. Purpurea-Präparate und Digitoxin können bei leichter Herzkranken in der ambulanten Praxis gegeben werden, um eine Dauerwirkung auf das Herz zu erzielen, aber nach der Kompensation in kleinen und kleinsten Dosen, z. B. eine halbe Tablette Digitoxin über Wochen hindurch.

3) Alle diese Präparate (außer dem Strophanthin!) können wir **per os** geben. Leider wird viel zu wenig von dieser bequemen Möglichkeit Gebrauch gemacht. Aber die **Resorption** im Dünndarm ist außerordentlich verschieden, wie eingangs betont. Und es müssen darum z. T. recht **hohe Dosen** gegeben werden, um einen Effekt zu erzielen, der etwa der täglichen Strophanthin-Injektion entspricht. Auf der Tabelle sieht man, wieviel Prozent von den einzelnen Präparaten resorbiert werden, resp. zur Wirkung kommen. Ich sagte schon, daß man Strophanthin wegen der geringen Resorption als perorales Medikament verlassen hat. Als Ersatz dafür ist das Strophoral geschaffen worden, eine Mischung von K- und G-Strophanthin, die offenbar besser resorbiert wird. Hildebrandt fand pharmakologisch sublingual eine Resorption von nur 1,5% in 1 Stunde, aber im Duodenum 10% in der ersten Stunde. Keine Kumulationsneigung. Strophoral sollte also geschluckt und nicht im Mund behalten werden. Im Verlauf der nächsten Stunden wird dann (wie Marquardt nachwies) noch weit mehr als 10% resorbiert. Also: langsam einsetzende Strophanthinwirkung. Vielleicht kommen 20—30% in 12 Stunden zur Wirkung; also bei einer Tablette von 3 mg etwa 0,6—0,9 mg. Strophoral wird also auf die leichten Fälle beschränkt bleiben, die unempfindlich gegen Digitalis sind, wo man also keine Überempfindlichkeit zu fürchten hat. Wie später gezeigt werden wird, hat Strophanthin eine besondere Indikation bei der Angina pectoris und der Koronarsklerose, wo es den Digitalisdrogen überlegen ist. Strophoral kann hier eventuell die sonst notwendige Strophanthinspritze ersetzen.

Bei den anderen Präparaten sieht man je nach der Resorption (10—40%), daß oft ein vielfaches der intravenösen Dosis gegeben werden muß, um einen genügenden Effekt zu erzielen.

Selbstverständlich gibt man bei der **Erhaltungstherapie** weniger und zwar, wie gesagt, ein Fünftel bis ein Zwanzigstel der Wiederherstellungsdosis.

Es ist nun eigenartig, daß die Anordnung der Tabelle nicht nur Wirkungsdauer, Kumulation und Resorption in gleichmäßiger Progredienz wiedergibt, sondern damit auch andere wichtige Wirkungsverschiedenheiten gesetzmäßig verknüpft sind.

5) Zunächst möchte ich die **Wirkung auf die Pulsfrequenz** (die vagotrope Wirkung) nennen. Strophanthin wirkt relativ wenig auf die Pulsfrequenz in isodynamen Dosen, ebenso Scilla und die Lanata-Präparate, während Digitalis purpurea und Digitoxin sehr viel stärker die Pulsfrequenz beeinflussen. Wir werden darum bei den therapeutisch so dankbaren tachykarden Insuffizienzen, z. B. bei der schnellen Flimmerarrhythmie, der ergogenen Insuffizienz der Klappenfehler und des Hochdruckes gern zu Digitoxin und Digipurat greifen, da sie schnell und wirksam die Pulsfrequenz herabsetzen.

Als Beispiel führe ich einen 59jährigen Patienten an: dekompensierte Hypertonie mit tachykarder absoluter Arrhythmie von 148 Pulsfrequenz, Lungenstauung, Leberstauung, erhebliche Dyspnoe. Der Pat. kam keuchend zu Fuß in meine Sprechstunde. Er war mehrere Wochen lang vergebens mit 3 × wöchentl. Strophanthin behandelt worden. (!) Er bekam am 1. Nachmittag noch 3 Tabletten Digitoxin, am nächsten, übernächsten und 3. Tag je 5 Tabletten. Am 3. Tag erschien er wieder in der Sprechstunde: Pulsfrequenz 84/min., keine Ruhedyspnoe mehr, kann lange Strecken zu Fuß gehen. Der Patient ist wie verwandelt und glücklich. Als Erhaltungsbehandlung wurde Patient auf 2, später auf 1 Tabl. Digitoxin eingestellt und kam nach 3 Monaten vollständig kompensiert zur Kontrolle zu mir. Es besteht jetzt wieder ein regelmäßiger Sinusrhythmus mit 68 Pulzfrequenz, und er kann seiner zahnärztlichen Praxis wieder nachgehen.

Also: Ganz ungenügende Strophanthinbehandlung verhinderte nicht die zunehmende Dekompensation. Eine große tägliche Dosis von Digitoxin peroral brachte in 3—4 Tagen eine weitgehende Kompensation zustande. Kleine Erhaltungsdosen sicherten über Monate den Erfolg.

Andererseits werden wir bei den bradykarden Insuffizienzen, die sehr viel schwerer zu behandeln sind, weniger vagotrope Digitalispräparate verwenden, wie z. B. Strophanthin, Cedilanid und vor allem Bulbus Scillae. Wir erreichen hier je nach Fall mit großen oder kleinen Dosen eine inotrope Wirkung, d. h.

Kräftigung des Herzmuskels, ohne uns vor einer allzustarken Bradykardie fürchten zu müssen.

6) Es ist auch eine verschiedene Wirkung der Digitalispräparate auf die **Diurese** behauptet worden. Ich möchte hierzu vorsichtig Stellung nehmen, da die diuretische Wirkung allzusehr von Fall zu Fall wechselt, und mehr vom Patienten als von der Verschiedenheit der Digitalisdroge abhängt. Herzwirksame Glykosiddosen werden bei feuchten Insuffizienzen immer eine Diurese erzielen. Es ist falsch, eine Diurese mit Salyrgan oder ähnlichem beginnen oder erzwingen zu wollen. Zuerst muß der Herzmuskel durch Digitalis gekräftigt werden und die Kompensation erreicht sein. Dabei wird ein guter Teil der Ödeme ausgeschwemmt und dann erst kann man nach erfolgter Kompensation den Rest des Ödemwassers mit Salyrgan, Novurit und ähnlichem zu mobilisieren versuchen. Die gleichzeitige Kombination von Digitalis und Diureticis belastet allzusehr das Herz und ist unbiologisch. Immerhin wurde bei manchen Digitaliskörpern, wie z. B. bei den Scilla-Präparaten experimentell gefunden, daß sie die Nierendurchblutung verbessern und auch direkt renal diuretisch wirken.

7) Ich komme nun schließlich zur **Koronarwirkung der Digitaliskörper.** Sie wissen, daß darüber wenig Einigkeit herrscht. Im Tierversuch hat man am insuffizienten Herzen bei Steigerung der Herzkraft und und des Blutdruckes durch die Digitaliskörper natürlich auch eine verbesserte Koronardurchblutung gefunden. Aber die Tierversuche sagen uns nichts über die Verhältnisse bei der Koronarsklerose und bei der Koronarinsuffizienz des Menschen. Diese Herzen sind bekanntlich sehr glykosidempfindlich. Es ist bekannt, daß auch mittlere und kleine Dosen von Dig. Lanata oder Purpurea die Beschwerden bei der Angina pectoris verstärken können. Der Koronareffekt muß also demnach ungünstig sein. Andererseits wirken sich kleine Dosen Strophathin, z. B. 0,1—0,2 mg hier oft günstig aus.

Wir versuchten darum die Wirkung des Strophanthins bzw. Digilanid auf die Koronardurchblutung (oder weiter gefaßt: auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels) bei der Koronarinsuffizienz klinisch-experimentell zu klären. Wir griffen dabei auf die Untersuchungen von Dietrich und Schwiegk zurück.

Die Autoren haben bekanntlich beim Tier und am Menschen gezeigt, daß Sauerstoffmangel ebenso wie Koronardurchblutungsstörung zu Angina pectoris und zu den gleichen EKG-Veränderungen führen. Sie haben damit einmal den Schmerzanfall als Sauerstoffmangel des Herzmuskels klargestellt und andererseits die dabei typischen EKG-Veränderungen als Folge dieses Sauerstoffmangels. Von den amerikanischen Autoren Levy, Bruenn und Williams wurde diese Versuchsanordnung dazu benutzt, um die Wirkung von koronarerweiternden Mitteln (Aminophyllin, Nitrite) und von Digitalis nachzuweisen. Nach Digitalis fanden diese Autoren eine verschlechternde Wirkung auf EKG und Befinden. Sie konnten sich aber nicht dazu entschließen, diese Befunde auf eine geringere Koronardurchblutung zu beziehen. Strophanthin wurde nicht untersucht.

Wir hielten nun diese Methode für sehr geeignet, unsere Fragestellung zu bearbeiten und haben gemeinsam mit Baum Strophanthin und Digilanid bei Koronarinsuffizienz vergleichend untersucht.

Prinzip der Versuchsanordnung: In einem Vorversuch wurde die Wirkung der Atmung eines 9,5%igen Sauerstoff-Stickstoff-Gemisches auf das EKG und auf die subjektiven Beschwerden festgestellt. Es wurde dazu die Zeit gemessen vom Beginn der Sauerstoffatmung bis zum Auftreten der ersten anginösen Beschwerden. Vor einem 2. Versuch wurde nun eines der Glykoside gegeben und wiederum festgestellt, nach wie langer Zeit der Koronarschmerz auftritt bzw. wie stark die EKG-Veränderungen sind. Im Hauptversuch finden sich dann Veränderungen des Auftretens des Koronarschmerzes und des EKG, die Rückschlüsse auf die veränderte Sauerstoffversorgung erlauben.

Wir untersuchten so Patienten mit pektanginösen Beschwerden, bei denen schon im Ruhe-EKG deutlich Veränderungen im Sinne eines Myokardschadens resp. einer Koronardurchblutungsstörung aufzuweisen waren.

Es zeigte sich eindeutig, daß nach Strophanthin die Schmerzzeit verbessert, d. h. verlängert wird, während bei Lanata-Präparaten sich die Schmerzzeit verschlechterte.

Das heißt, Strophanthin in der üblichen Dosierung verbesserte die Sauerstoffversorgung des koronarkranken Herzens. Lanata- und auch Purpurea-Präparate verschlechterten sie.

Abb. 3 zeigt an einem Beispiel die Verbesserung des EKG's unter Strophanthin im Sauerstoffmangelversuch, und die Abb. 4 die Verschlechterung des EKG's durch Lanata-Präparate.

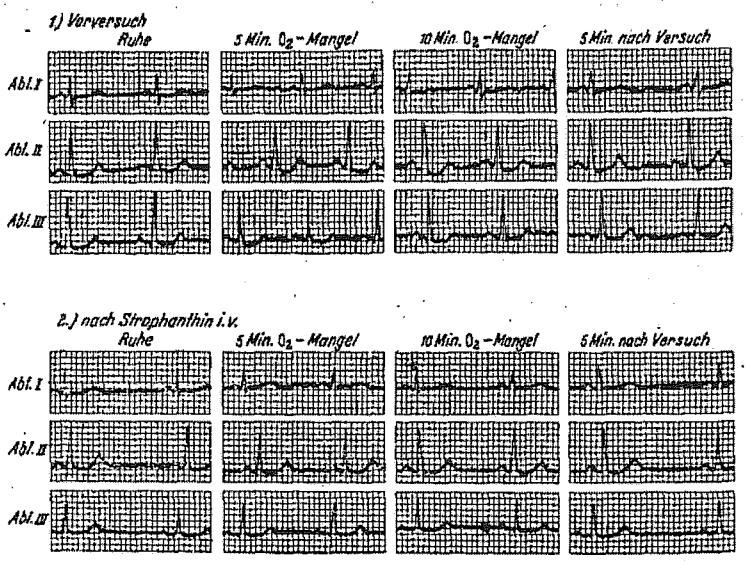


Abb. 3: EKG-Veränderungen im O_2-Mangelversuch, vor und nach Strophanthingabe.

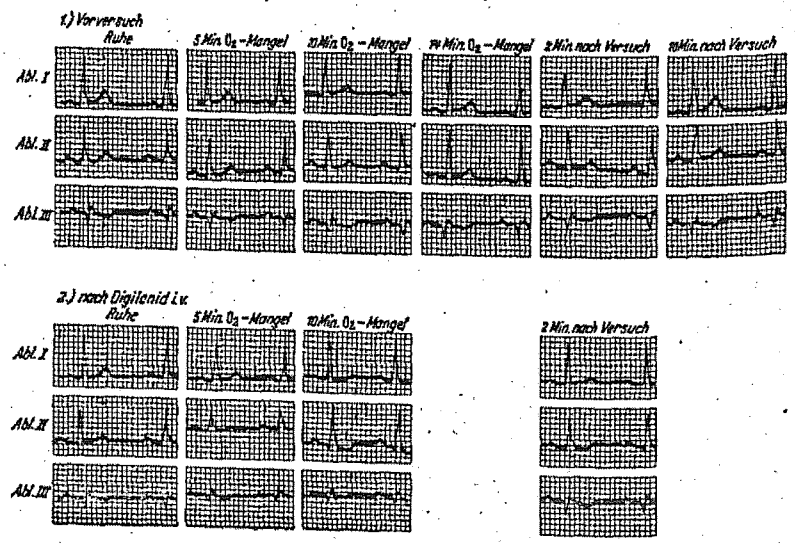


Abb. 4: EKG-Veränderungen im O_2-Mangelversuch, vor und nach Digilanidgabe (vgl. Abb. 3).

Ergänzend fanden wir eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Schmerzen nach Strophanthin, die im Sauerstoffmangelversuch nur durch Verbesserung der Sauerstoffversorgung (wie nach Nitroglyzerin usw.) denkbar ist und eine Verkürzung nach Lanatapräparaten.

Ob diese Verbesserung der Sauerstoffversorgung nach Strophanthin durch verbesserte Koronardurchblutung oder relativ geringeren Sauerstoffbedarf des Herzens („Sauerstoffsparwirkung", Gremels) oder durch verbesserte Sauerstoffdiffusion (Rühl) oder anoxybiotische Umstellung (Wendt) bedingt ist, kann dabei dem Therapeuten zunächst gleichgültig sein.

Bei der Wirkung des Digilanid am Koronarkranken im Sauerstoffmangelversuch handelt es sich wohl ebenfalls um Veränderung der Sauerstoffversorgung und nicht um einen spezifischen Digitaliseffekt.

Bei therapeutischen Dosen wurde bisher gerade bei Digilanid der Digitaliseffekt meist sehr gering gefunden (Vergara, Pariscenti, Occhioni), nämlich: unbedeutende Verlängerung von PQ, nur ST-Senkung bei noch positivem T, nie Negativierung von T. Wenn wir also hier nach einer einzigen Digilanid- oder Cedilanidinjektion schon nach einer Stunde so schwere Verschlechterungen im Sauerstoffmangelversuch auftreten sahen (wie z. B. in Abb. 4), die gegenüber den Verhältnissen beim Vorversuch erheblich sind, so kann das wohl nur auf die Verschlechterung der Sauerstoffversorgung des Herzmuskels beim Koronarinsuffizienten zurückgeführt werden, und nicht auf den spezifischen Digitaliseffekt. Und dafür spricht wieder eindeutig die meist beobachtete Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten der Schmerzen.

Nach dem Gesagten müssen wir also die Veränderungen der „Schmerzzeit" und des EKG's für eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Herzmuskels durch Strophanthin und eine Verschlechterung durch Lanataglykoside (in der geprüften Dosierung) halten.

Dieses gegensätzliche Verhalten gilt nur am koronarinsuffizienten Menschen, während es beim normalen Menschen auch im Anoxämieversuch nicht deutlich zum Ausdruck kommt. Es gibt eben übereinstimmend mit den Hildebrand'schen und Kroetz'schen Versuchen wohl keine Verbesserung der Sauerstoffversorgung bei gesunden Koronarien. Beim normalen Herzen kann offenbar auch unter Anoxieverhältnissen eine solche Verbesserung der Sauerstoffversorgung nicht oder nur manchmal Platz greifen.

Klinisch scheint uns nach unseren Befunden eine **weitgehende Klarstellung der Abgrenzung von Strophanthin und Digitalis** in der Therapie gegeben zu sein.

In Abb. 5 sind die Mittelwerte der Änderung der T-Zacke von je 10 Patienten aufgetragen, und zwar für Strophanthin einerseits, Cedilanid andererseits und bekannten koronarerweiternden Mitteln, Euphyllin und Deriphyllin. Man sieht die Verbesserung der „Sauerstoffversorgung" beim Strophanthin (0,25 mg) und auch beim Strophoral, während Cedilanid in der Dosierung 0,2 und 0,8 mg die Verhältnisse verschlechtert. Allerdings tritt hier in interessanter Weise eine Umkehr der Wirkung bei Verringerung der Dosis auf. Größere Dosen Cedilanid wirkten stark negativ, ganz kleine Dosen Cedilanid (0,1 mg) wirkten ganz schwach positiv oder indifferent. Etwas ähnliches wurde auch bei Deriphyllin beobachtet: größere Dosen wirkten negativ, kleine Dosen positiv. Vielleicht ist dies ein allgemeines Prinzip bei der Koronarwirkung. Auch Strophanthin in höheren Dosen (über 0,25 mg) wirkt nach den klinischen Erfahrungen bei Koronarinsuffizienz ungünstig, aber das Verhältnis inotrope Wirkung zu Koronarwirkung scheint bei Strophanthin besonders günstig zu sein. (Eine Umkehr der Wirkung ist ein pharmakologisches Problem von großer Bedeutung, das vielleicht zu wenig wissenschaftlich erforscht ist, während die Homöopathen es seit langem empirisch benutzen.) Versuche mit Baum, Nicklas und Kemmerer.

Verbesserung respektive Verschlechterung des EKG im O_2-Mangelversuch (Mittelwerte)

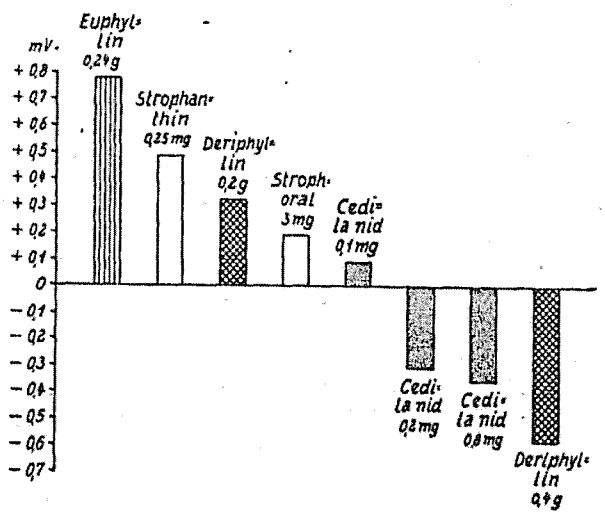


Abb. 5

Wir haben daraus die **praktische Schlußfolgerung** gezogen, daß wir bei der Koronarinsuffizienz mit oder ohne Angina pectoris Strophanthin geben und Digitalisierung ablehnen. Dies ist für uns die einzige Indikation, wo Strophanthin tatsächlich allen anderen Digitalisdrogen überlegen ist und in einem gewissen Gegensatz zu ihnen steht.

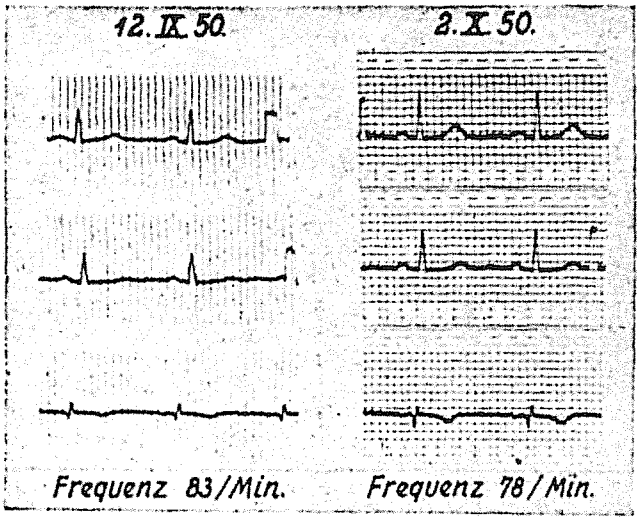
Wir lernen weiterhin daraus, daß bei der Koronarinsuffizienz auch von Strophanthin nur kleine und kleinste Dosen gegeben werden dürfen, wobei wir uns nach der individuellen Empfindlichkeit richten, z. B. 0,05 bis 0,2 mg Strophanthin.

Dies ist — wie erwähnt — auch eine besondere Indikation für das leider schwer exakt dosierbare Strophoral, vielleicht eine halbe Tabl. täglich, um von der intravenösen Strophanthinspritze abzukommen. Aber auch da habe ich oft Bedenken, ob nicht zu viel Strophanthin resorbiert wird, was ja auch die Mißempfindungen solcher empfindlicher Kranker auf Strophoral bestätigt. Wenn man andere Digitalispräparate verwendet, dann nur in allerkleinsten Dosen, z. B. Cedilanid, 3×3 Tropfen täglich; aber es ist die Frage, ob man damit ebensoviel erreicht, wie mit Strophanthin. Unsere Untersuchungen zeigen im akuten Versuch, daß es nicht der Fall ist.

(Kroetz hat auf der Therapiewoche gemeint, daß ich seine Vermutung bestätigt hätte, daß 0,1 Cedilanid isodynam, d. h. gleichwirksam bei der Koronarinsuffizienz wäre mit 0,25 mg Strophanthin. Ich kann dies nicht bestätigen, denn wir haben nur gefunden, daß 0,1 Cedilanid die einzige Dosis ist, bei der überhaupt ein positiver Effekt bei der Koronarinsuffizienz zu sehen war, während größere Dosen ungünstig wirkten. Der Grad der Wirkung war aber, wie man in der letzten Abbildung sieht, bei Strophanthin um ein vielfaches größer als bei Cedilanid. Ganz ähnlich verhielt es sich mit den Purpurea-Präparaten, die wir ebenfalls zum Teil geprüft haben.)

8) Ein merkwürdiges Krankheitsbild, das oft als „Angina pectoris" oder „Herzmuskelschaden" verkannt wird, ist die **latente Tetanie.** Es handelt sich meist um junge Frauen. Die typischen Zeichen, wie tetanische Anfälle mit Pfötchenstellung, positiver Chvostek oder Trousseau können fehlen, ebenso kann der Kalziumgehalt im Blut normal sein. Man hört oft nur von bestimmten Beschwerden, Kopfschmerzen, kalte Hände und Füße, Kribbeln in den Fingern, unbestimmte Herzbeschwerden: Herzdruck, Herzschmerzen. Objektiv ist spastische Blässe festzustellen und zuweilen deutliche EKG-Veränderungen im Sinne eines sog. Myokardschadens mit ST-Senkung und flachem T. (Die QT-Zeit ist meist noch nicht verändert). Diese Patienten werden oft jahrelang vergebens mit Strophanthin oder Digitalis behandelt.

Charakteristisch ist z. B. folgender Fall: Junge Frau von 29 Jahren, seit vielen Jahren schon Kopfschmerzen. Nach dem ersten Partus nahmen die Beschwerden zu. Es traten auch Herzdruck und Schmerzen in der Herzgegend auf, die in den Arm ausstrahlten. Zuweilen eigenartige Angstzustände mit Herzbeschwerden. Im Frühjahr wurden die Beschwerden schlimmer. Sie wurde verschiedentlich mit Strophanthin und Strophoral behandelt, ohne daß die Beschwerden sich besserten. Auf näheres Befragen wird noch angegeben, daß zuweilen Kribbeln in den Fingern auftritt. Die Untersuchung ergab am Herzen weder klinisch noch röntgenologisch einen pathologischen Befund, jedoch zeigten sich im EKG erhebliche Veränderungen mit ST-Senkung und flachem T, wie die nächste Abbildung zeigt.



„Myocardschaden" bei latenter Tetanie vor und nach AT 10-Behandlung.

Der Kalziumwert war, wie so häufig, normal. Die Behandlung wurde zunächst mit 25 Tropfen AT 10 durchgeführt, außerdem Kalzium. Nach 8 Tagen schon waren die Beschwerden wesentlich geringer, nach 3 Wochen das EKG auch wesentlich gebessert, Patientin hatte keinerlei Beschwerden mehr. Sie nahm täglich 1 × 12 Tropfen AT 10. 2 Monate nach der Behandlung wurde sie erneut gravide, unter der Gravidität vergrößerte sich (wie bekannt) die Tetaniebereitschaft. Sie nahm nun 15 Tropfen und kam mit dieser Dosis sehr gut aus. Die Patientin ist jetzt im 6. Monat und bei ausgezeichnetem Wohlbefinden. Sie merkt selbst an ihrer Reaktion, ob sie zu viel oder zu wenig AT 10 nimmt. Der Ca-Spiegel ist unter der Behandlung auf 9,5 mg% gestiegen und bleibt bei diesem Wert.

Es könnten noch mehrere solcher Fälle angeführt werden, die alle ganz ähnlich verlaufen. Meist handelt es sich um junge Frauen und oft treten die ersten Erscheinungen im Anschluß an eine Schwangerschaft auf. Die Behandlung besteht in AT 10 und zwar in hohen Dosen, anfänglich 3 × 20 Tropfen, später zurückgehend bis auf 2 × 10 Tropfen. Außerdem Recresal oder ein ähnliches gut resorbierbares Ca-Präparat. Die Überwachung des Kalziumspiegels läßt sich ambulant in 4-Wochen-Abständen durchführen. Die meist intelligenten Patienten lernen es, die Über- und Unterdosierung an ihrem Empfinden deutlich zu erkennen, z. B. an dem Wiederauftreten kalter Hände und Füße sowie Müdigkeit und Angst bei Unterdosierung und an der eigentümlichen Erregung und Hitzegefühl bei Überdosierung.

Die Behandlung ist eigentlich stets erfolgreich. Und die oft vorher lange vergebens als Herzkranke mit Digitalis behandelten Menschen zählen zu den dankbarsten Patienten!

Das Problem des Schmerzes, sein Hauptmechanismus und seine therapeutische Kontrolle*)

Dr. M. G. GOOD, London

Man kann wohl ohne Übertreibung sagen, daß der Schmerz eines der häufigsten und wichtigsten Hauptsymptome von Krankheiten ist, so zu sagen das tägliche Brot des praktizierenden Arztes und Spezialisten. Es bedarf daher wohl keiner Entschuldigung, dieses Problem, von einem allgemeinen Gesichtspunkte zu betrachten. In den letzten 15 Jahren habe ich mich eingehend mit der Theorie und Praxis des Schmerzes, in allen seinen proteusartigen Erscheinungen befaßt und möchte hier kurz über meine Ergebnisse berichten.

Objektive Diagnose des Schmerzes

In Charakter, Qualität und Intensität variiert der Schmerz sehr stark, von einer leichten unangenehmen Empfindung bis zu dem höchsten Grad von unerträglichem Leiden, das glücklicherweise nur selten von einem Vernichtungsgefühl, wie bei der Erkrankung der Herzgefäße, begleitet ist. Klinische Erfahrungen machen es sehr wahrscheinlich, daß der Schwellenwert des Schmerzes bei verschiedenen Individuen sehr stark wechselt. Es gibt überempfindliche, unterempfindliche und normosensitive Personen. Eine streng wissenschaftliche Erfassung der Schmerzphänomene schien äußerst schwierig, oder sogar unmöglich, solange wir uns bei der Diagnose allein auf die subjektiven Angaben verlassen mußten. Es war daher mein Bestreben, wenn möglich, nach objektiven Kriterien des Schmerzes zu suchen.

Das sorgfältige und eingehende Studium der Schmerzphänomene bei über 1000 Kranken, insbesondere beim Rheumatismus und funktionellen Erkrankungen hat zu einem sehr auffallenden Ergebnis geführt. Es konnte gezeigt werden, daß der Schmerz in den allermeisten Fällen muskulären Ursprunges ist, und zwar nimmt er seinen Ausgang von bestimmten anatomisch gut definierten Stellen, die „myalgische Stellen" (MS) genannt wurden.

Definition der myalgischen Stellen

Es sind dies kleine am Ursprung, Ansatz, Verlauf oder Rand eines, gewöhnlich oberflächlichen Muskels, seiner Sehnen, oder in dessen Fortsetzung — den Bändern — gelegene Partien, die eine härtere Konsistenz als die Umgebung aufweisen und auf Druck oder stärkeren Druck einen äußerst heftigen Schmerz verursachen, der oft nach weithin ausstrahlen kann. Der heftige Schmerz ist von einer reflex-ähnlichen Bewegung oder einer Grimasse begleitet. Dies ist ein absolut verläßliches und pathognomonisches Zeichen.

Die myalgischen Stellen bilden die Grundlage und conditio sine qua non der funktionellen Myopathien oder Myalgien.

Definition. Funktionelle Myopathie oder Myalgie ist eine Muskelerkrankung, höchstwahrscheinlich funktioneller Natur, die durch objektiv nachweisbare MS charakterisiert und für die Trias: (1) Schmerz, meistens heterotopischen Charakters und dermatomähnlich, der durch Kontraktion des erkrankten Muskels ausgelöst oder ver-

*) Herrn Prof. Dr. Th. Naegeli zum 65. Geburtstag gewidmet.